

ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA INMUNE

Por: Heber O. Siachoque M. Msc, PhD (c)

¿COMO CAMBIA EL SISTEMA INMUNITARIO CON LA EDAD?

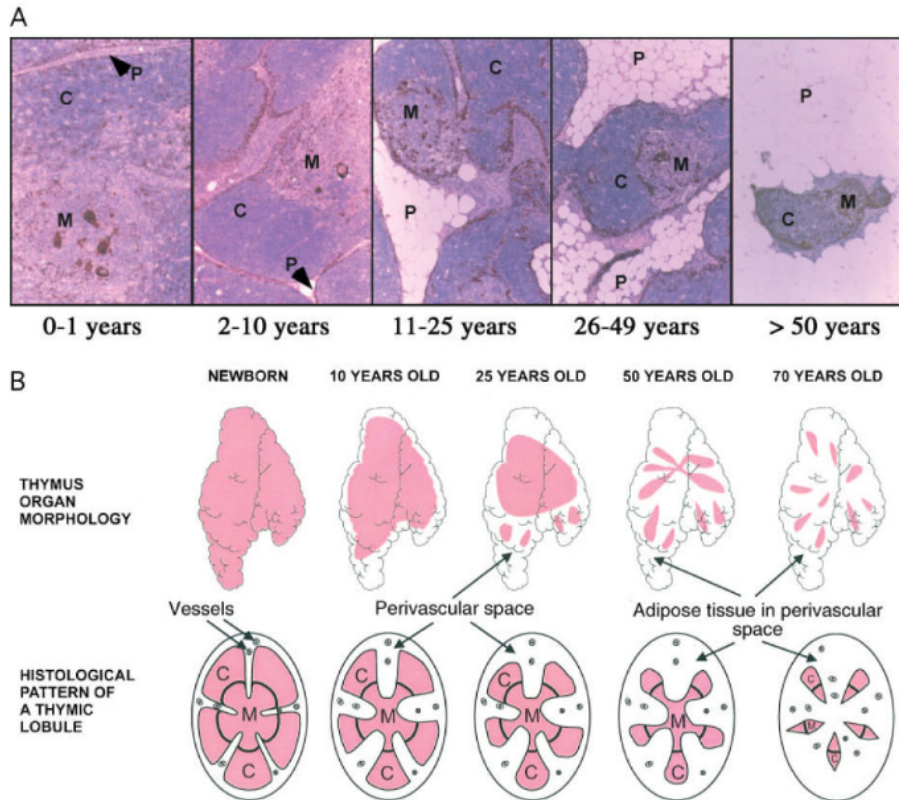
El envejecimiento es un proceso complejo que afecta negativamente el desarrollo del sistema inmunitario y su capacidad funcional. Los mecanismos subyacentes a estos defectos relacionados con la edad son amplios y abarcan desde defectos en la médula ósea hematopoyética hasta defectos en la migración, maduración y función de los linfocitos periféricos. El timo es un órgano linfoide central responsable de la producción de linfocitos T vírgenes, que desempeñan un papel vital en la mediación de la inmunidad celular y humoral. Se cree que la involución crónica del timo es uno de los principales factores que contribuyen a la pérdida de la función inmunitaria con la edad. Recientemente se ha demostrado que la atrofia tímica está mediada por un cambio de un microambiente de citocinas estimulante a uno supresor

El sistema inmunitario ayuda a proteger su cuerpo de sustancias extrañas o dañinas. Algunos ejemplos son virus, bacterias, protozoos, hongos, toxinas, células cancerígenas y la sangre o tejidos de otra persona. El sistema inmunitario produce células y anticuerpos que destruyen estos agentes nocivos.

Cambios con la edad y sus efectos sobre el sistema inmunitario

A medida que usted envejece, el sistema inmunitario ya no trabaja tan bien, se pueden presentar algunos cambios entre los que se destacan:

- Cambios anatómicos y fisiológicos con la edad. Después de la adolescencia el órgano central encargado de la diferenciación de los linfocitos T, conocido como el Timo comienza su proceso de degeneración, desapareciendo casi por completo después de los 50 años



El timo humano a lo largo de la vida. [A] Vistas representativas de la morfología del timo humano a lo largo del envejecimiento. [B] Representación gráfica del impacto de la edad en la morfología del timo humano. Espacio epitelial tímico, rosa; espacio perivascular, blanco. Reimpreso con autorización de la referencia (Sempowski GD, Hale LP, Sundry JS, Massey JM, Koup RA, Douek DC, et al.)

- El sistema inmunitario se vuelve más lento para responder. Esto aumenta su riesgo de enfermarse. Es posible que las vacunas antigripales u otras vacunas no funcionen tan bien ni lo protejan durante el tiempo que se esperaba.
- Se puede presentar Enfermedades Autoinmunes. Se trata de una enfermedad en la cual el sistema inmunitario por error ataca y deteriora o destruye los tejidos propios del cuerpo.
- Su cuerpo puede sanar más lentamente. Hay una cantidad menor de células inmunitarias en el cuerpo para lograr la curación.
- La capacidad del sistema inmunitario para detectar y corregir defectos celulares también disminuye. Esto puede ocasionar un mayor riesgo de eventos tumorales (cáncer).

Envejecimiento del sistema inmune, un factor clave en el desarrollo de cáncer y otros procesos

Yanru Yang, Linni Fan, Mingyang Li, Zhe Wang *

State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Department of Pathology, School of Basic Medicine and Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xian, China

Abreviaturas

AAIR: Remodelación y disfunción inmunitaria asociada al envejecimiento
AMPK: Proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina
CCR7: Receptor de quimiocinas 7
CAR-T: Receptor de antígeno quimérico de células T
CXCR1: Receptor de quimiocinas C-X-C 1
Glut1: Transportador de glucosa tipo 1
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
CMH: Células madre hematopoyéticas
my-CMH: CMH con producción mieloide
IL-6: Interleucina 6
IL-1 β : interleucina-1 β
IGF1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1
M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos
mTOR: Diana mecanicista de la rapamicina
TFAM: Factor de transcripción mitocondrial A
NMN: Mononucleótido de nicotinamida
NET: Trampas extracelulares de neutrófilos
ROS: especies reactivas de oxígeno
OIS: Senescencia inducida por oncogenes
SIRT1: Sirtuina 1, reguladora de información silenciosa
SASP: Fenotipo secretor asociado a la senescencia
SAM: S-adenosilmetionina
TNF alfa: Factor de necrosis tumoral alfa
TME: Macrófagos asociados a tumores
TCR: Receptor de células T
TLR: receptores tipo Toll

El envejecimiento del sistema inmune (senescencia) se describió inicialmente como un fenómeno en fibroblastos humanos mayores, tanto cultivados como in vivo. La senescencia celular está relacionada con diversos procesos celulares, el aumento de células senescentes es uno de los indicadores patogénicos más importantes asociados con la senescencia.

Las características de las células senescentes incluyen cambios en la morfología, la estructura, la disminución de la proliferación, el aumento de la antiapoptosis y la inhibición del ciclo celular.

La Inmunosenescencia representa un aspecto fundamental del envejecimiento humano, influyendo particularmente en las células inmunitarias, que se encuentran entre las primeras en mostrar vulnerabilidad al deterioro asociado con la edad, además de otros factores, como la infección viral y la estimulación inflamatoria persistente. El envejecimiento es un factor importante en la senescencia inmunológica. El sistema inmunitario humano funciona para proporcionar defensa externa contra amenazas microbianas, al mismo tiempo que realiza una vigilancia interna para eliminar las células senescentes y aberrantes. El concepto de senescencia inmunológica, introducido por primera

vez por Walford en 1969, es fundamental para comprender los mecanismos que impulsan la formación de tumores.

La Inmunosenescencia se define como un deterioro de las capacidades inmunitarias innatas y adaptativas. A medida que las personas envejecen, su inmunidad contra enfermedades infecciosas, antitumorales y la capacidad de eliminar células senescentes se deteriora. Se caracteriza principalmente por una disminución de la respuesta inmunitaria a antígenos endógenos y exógenos, falta de reactividad a neoantígenos, disminución a la protección de las vacunas y debilitamiento de la memoria inmunitaria establecida. Estas alteraciones debilitan las defensas contra agentes infecciosos, hay resistencia a los tumores, disminuye la capacidad de eliminar células senescentes individualmente.

Dentro de la población de células inmunitarias, las células T que experimentan senescencia son las que han sido objeto de una investigación más exhaustiva. Alrededor de doce años, la estructura y la función del timo comienza a deteriorarse, lo que tiene efectos negativos en el crecimiento y la diferenciación de las células T. Disminuye la cantidad de linfocitos T vírgenes que el timo exporta, además, la exposición prolongada a numerosos factores estresantes, como las bacterias y la inflamación crónica, provoca que las superficies de las células T expresen menos receptores, alterando el equilibrio entre las células vírgenes, efectoras y de memoria, estimulando así la senescencia de las células T.

Simultáneamente, el proceso de envejecimiento prolonga el período de maduración de las células B implicadas en la inmunidad humoral, lo que disminuye su capacidad para producir anticuerpos. Existe evidencia sólida de que las células T senescentes y la inflamación podrían ser los principales impulsores de la senescencia inmunitaria.

Clasificación de la senescencia inmunitaria

La inmunosenescencia se refiere a los cambios en el sistema inmunitario relacionados con el envejecimiento, que afectan tanto a los órganos inmunitarios como a diversas poblaciones celulares. Estos cambios desempeñan un papel fundamental en el proceso general de envejecimiento.

La inmunosenescencia se puede clasificar en dos categorías según la localización afectada: central y periférica. El envejecimiento inmunitario central se produce en órganos primarios como la médula ósea y el timo, mientras que el envejecimiento inmunitario periférico afecta a órganos secundarios como los ganglios linfáticos y el bazo. Las células inmunitarias primarias afectadas por este proceso incluyen las células madre hematopoyéticas (CMH), los monocitos, los macrófagos, los neutrófilos, células NK, células B y células T. Mientras que los ganglios linfáticos y el bazo se consideran órganos periféricos, la médula ósea y el timo se consideran órganos centrales. Las células madre hematopoyéticas (CMH), los monocitos/macrófagos, los neutrófilos, las células NK, las células B y las células T son los principales tipos celulares afectados por

el envejecimiento de las células inmunitarias. Las características clínicas de la senescencia inmunitaria se caracterizan por una menor resistencia a las infecciones, una menor eficacia de las vacunas, un aumento de las enfermedades autoinmunitarias, una inflamación crónica persistente y un mayor riesgo de desarrollar cáncer.

El timo se compone principalmente de corteza y médula, a medida que el timo retrocede, la corteza desaparece progresivamente, pero la médula se mantiene de por vida. La unión cortico medular es rica en vasos sanguíneos, desde donde las células T progenitoras entran al timo y luego migran a la corteza, debajo del peritoneo tímico, y finalmente a la médula. Durante este proceso de migración, las células T progenitoras se diferencian gradualmente en células T funcionalmente maduras y abandonan el timo bajo la influencia del microambiente tímico.

Los linfocitos del timo se denominan timocitos e incluyen tanto células T inmaduras como maduras. Las células del estroma tímico, predominantemente epiteliales, con un pequeño número de macrófagos y células dendríticas derivadas de la médula ósea, constituyen un microambiente para el desarrollo de los timocitos y desempeñan una función esencial en la diferenciación de las células T progenitoras en células T maduras. La degeneración tímica con el envejecimiento reduce el número de células T vírgenes, aumentando la cantidad de células T de memoria periféricas de diferenciación tardía y disminuyendo la migración de células T vírgenes a la periferia. La función del timo en el envejecimiento es inversamente proporcional a la cantidad de células T progenitoras derivadas de la médula ósea, que disminuyen con el tiempo en relación con la síntesis de células madre hematopoyéticas mieloides.

El envejecimiento del sistema inmunitario comienza en los niveles superiores del sistema hematopoyético, con las células madre hematopoyéticas. El daño al ADN provoca un sesgo mieloides en la diferenciación de estas células, que se manifiesta por hiperplasia mieloides, una reducción de linfocitos y una inflamación basal elevada. Esta transición se asocia con alteraciones relacionadas con la edad en las concentraciones de citocinas y alteraciones en los sistemas hormonales, lo que provoca una disminución de la síntesis de citocinas como IL-6, IL-7, IL-11 y M-EI LCR y el GM-CSF por las células estromales de la médula ósea. En consecuencia, esto modifica el microambiente de la médula ósea y reduce su capacidad inmunitaria.

Senescencia de las células relacionadas con el sistema inmunitario

Senescencia de las células madre hematopoyéticas (CMH)

La senescencia de las CMH sienta las bases para la senescencia inmunitaria, ya que las CMH senescentes se diferencian en diversas células inmunitarias disfuncionales.

Las características principales de las CMH senescentes incluyen una autorrenovación deficiente, una tendencia hacia la diferenciación y un metabolismo energético alterado. Específicamente, estas células se diferencian más hacia células mieloides que hacia células linfoides, lo que crea un

desequilibrio mieloide-linfoide caracterizado por una actividad celular reducida y una autorrenovación comprometida.

Senescencia de células T

La disminución de la función citotóxica de las células T, caracterizada por un aumento de las células T efectoras de memoria y de las células T vírgenes, es un rasgo clave de la senescencia inmunológica. A medida que las personas envejecen, el recuento de células T CD4+ disminuye, mientras que el recuento de células T CD8+ aumenta, lo que provoca un cambio en la proporción de células T CD4+/CD8+, típica en la sangre de las personas mayores. Además, la generación de células Treguladoras (reg) derivadas del timo disminuyen como resultado de la atrofia tímica, lo que conduce a una transición de células Treg de tipo nativo a células Treg de tipo memoria a medida que se envejece. En las células T senescentes, el equilibrio de la dinámica proteica se ve comprometido; las proteínas mal plegadas evaden la degradación por el proteasoma y no son replegadas por las chaperonas, lo que lleva a su acumulación. Las células T senescentes experimentan cambios metabólicos, caracterizados por un aumento del metabolismo lipídico y modificaciones en las vías de detección de nutrientes, incluyendo insulina/IGF1, mTOR y SIRT1/proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK).

La Sirtuina 1 (SIRT1) es una enzima desacetilasa dependiente de NAD⁺ que desempeña funciones vitales en la regulación del envejecimiento, el metabolismo, la reparación del ADN, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Desacetila proteínas clave para mantener la función celular, como la proteína p53 y factores de transcripción metabólicos, ayudando a proteger contra enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y cardiovasculares. La activación de SIRT1, a menudo asociada con la restricción calórica y la presencia del resveratrol, se considera prometedora para la longevidad y el tratamiento de enfermedades.

Funciones principales de la SIRT1

Regulación del metabolismo:

La SIRT1 modula la expresión génica y la actividad de factores de transcripción importantes para el metabolismo, como PGC-1 α y ERR α .

Reparación del ADN:

Participa activamente en la respuesta y reparación del daño en el ADN, contribuyendo a la integridad del genoma.

Protección contra el envejecimiento:

Se asocia con la longevidad y ayuda a combatir el envejecimiento celular al regular la respuesta al estrés y la apoptosis.

Respuesta antiinflamatoria:

La SIRT1 reduce la inflamación, un proceso clave en enfermedades como la aterosclerosis y la diabetes, al influir en vías de señalización inflamatoria como NF- κ B.

Protección contra el estrés oxidativo:

Actúa como un antioxidante al neutralizar radicales libres y proteger a las células del daño oxidativo.

Implicaciones clínicas y de salud

Envejecimiento y longevidad:

La SIRT1 es un objetivo terapéutico prometedor para retrasar el envejecimiento y mejorar la salud en la vejez.

Enfermedades metabólicas:

Se ha demostrado que la SIRT1 mejora la sensibilidad a la insulina, lo que la convierte en un posible tratamiento para la diabetes tipo 2.

Enfermedades cardiovasculares:

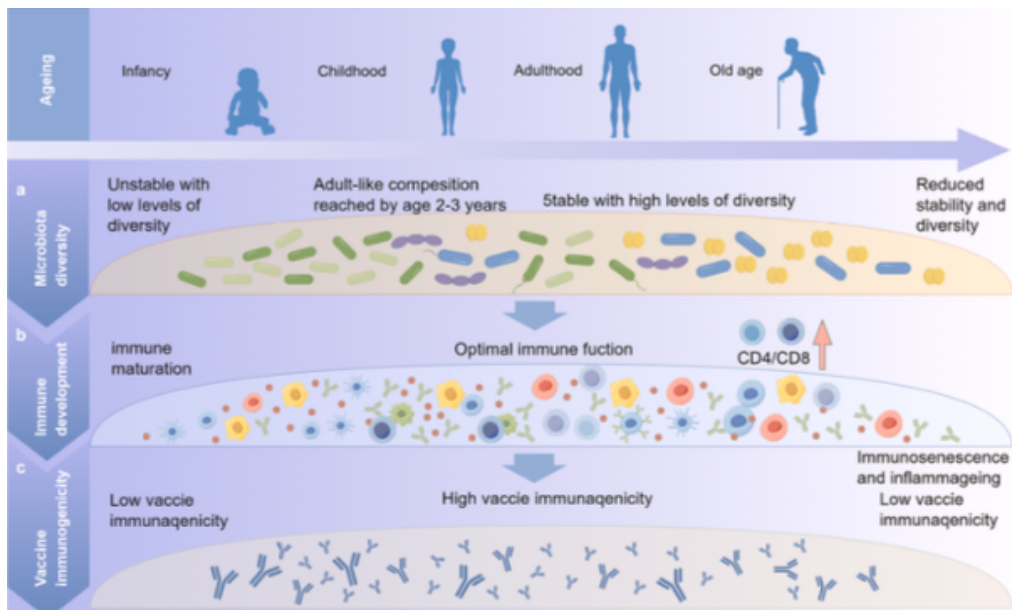
La SIRT1 protege a las células endoteliales del daño y la inflamación, mitigando el desarrollo de la aterosclerosis.

Enfermedades neurodegenerativas:

Desempeña un papel protector en la protección del cerebro contra enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson.

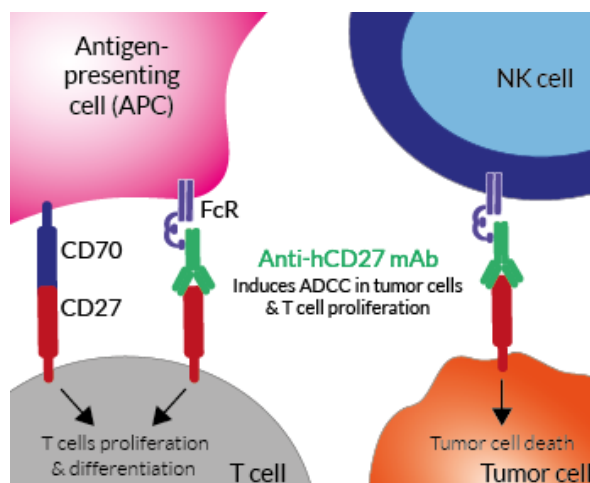
Cáncer:

La SIRT1 tiene un papel ambiguo en el cáncer; en algunos casos, su sobreexpresión puede ser necesaria para el crecimiento de células cancerosas, mientras que en otros puede inducir apoptosis.



Regulación autoinmune en el proceso de envejecimiento inmunitario. Con la edad, el establecimiento de la flora microbiana en el organismo mejora gradualmente y la inmunidad adaptativa madura gradualmente. Después de los 60 años, el envejecimiento inmunitario entra en un período acelerado, y la reserva de células inmunitarias jóvenes disminuye drásticamente y se mantiene en niveles bajos. La proporción de células T CD4+/CD8+ aumenta. En consecuencia, la respuesta de anticuerpos a la vacunación disminuye.

Las propiedades secretoras de los linfocitos T envejecidos también cambian, como lo demuestra la regulación negativa de los receptores coestimuladores CD27 y CD28, así como del receptor de quimiocinas CCR7.



CD27 es una molécula en la superficie de las células del sistema inmunitario (como células T y B) que pertenece a la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) y actúa como un punto de control inmunitario coestimulador. Su ligando es el antígeno CD70, esta interacción es crucial para la activación de las respuestas inmunitarias, la formación de memoria inmunológica y la regulación de la proliferación de células B.

Las deficiencias en CD27 pueden causar inmunodeficiencias primarias y aumentar el riesgo de trastornos linfoproliferativos, como el linfoma.

Por otro lado, los marcadores de diferenciación terminal como KLRG1 y CD57 presentan una mayor expresión, pero también aumentan los niveles de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6.

Existe una correlación entre los cambios observados y una mayor vulnerabilidad a enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias, virales y neoplásicas en la edad adulta, lo que sugiere que las capacidades fisiológicas de los linfocitos T disminuyen con la edad. Esto demuestra aún más la importancia del envejecimiento de los linfocitos T en el proceso de senescencia inmunológica.

Senescencia de neutrófilos

Las enfermedades relacionadas con la edad se asocian con una funcionalidad reducida de los neutrófilos, a pesar de la escasa variación en su desarrollo o número.

Las alteraciones funcionales se manifiestan como una disminución de la capacidad fagocítica, compromiso de la adhesión y la quimiotaxis, aumento de las tasas de apoptosis, liberación irregular de NET (trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) son mallas de ADN decoradas con histonas producidas por los neutrófilos activados a través de distintos mecanismos. Los NETs pueden activar a las plaquetas favoreciendo los procesos trombóticos. y disfunción telomérica en los neutrófilos, tanto in vitro como ex vivo, impulsada por mecanismos dependientes de Especies reactivas de oxígeno (ROS).

Diversos estudios han demostrado que una disminución en las poblaciones de los neutrófilos mitiga la disfunción telomérica y el envejecimiento celular en un modelo murino de lesión hepática aguda.

Además, las células senescentes facilitan la atracción de neutrófilos al hígado envejecido, lo que puede conducir a la propagación de la senescencia en las células adyacentes. Por lo tanto, centrarse en el papel de la senescencia inducida por neutrófilos podría resultar ventajoso para abordar el envejecimiento y las afecciones relacionadas.

Senescencia de células B

Si bien la producción de células B continúa a lo largo de la vida de un organismo, el proceso de envejecimiento influye en la producción de células B como resultado de cambios en el entorno ecológico de la médula ósea. Una disminución de las células B precursoras de la médula ósea y de las células plasmáticas, un aumento de las células B de memoria agotadas y una disminución de las células B de memoria periféricas sensibles a anticuerpos son los resultados de las modificaciones observadas.

Estas modificaciones relacionadas con la edad en las células B disminuyen significativamente la respuesta de anticuerpos a las vacunas. Las tasas de seroprevalencia de la vacunación contra la gripe en personas de 60 a 75 años oscilan entre el 41 % y el 58 %, y disminuyen al 29 %-46 % en los mayores de 75 años.

Senescencia de las células asesinas naturales (NK)

Las células NK, cruciales para la vigilancia inmunitaria de las células senescentes, actúan como respondedores tempranos y centinelas del sistema inmunitario. La disfunción de las células NK se asocia con un aumento en la incidencia de infecciones, neoplasias malignas, enfermedades inflamatorias y una acumulación de células senescentes a medida que avanza el envejecimiento.

Senescencia de los macrófagos

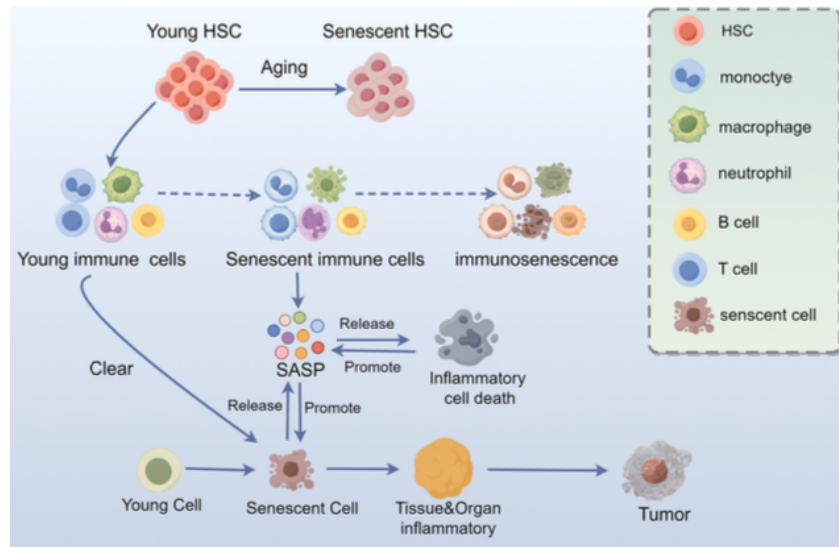
Hallazgos recientes indican que las células senescentes, en particular los macrófagos alveolares, comienzan a acumularse en una etapa temprana del desarrollo tumoral.

Los macrófagos alveolares presentan niveles elevados de expresión de p16^{Ink4a} y CXCR1, lo que los distingue de las subpoblaciones previamente reconocidas, mostrando una mayor susceptibilidad a las acciones citolíticas, a la vez que suprimen la actividad de los linfocitos T citotóxicos. Las características de los macrófagos alveolares se hacen cada vez más evidentes en los procesos típicos de envejecimiento pulmonar, tanto en ratones como en humanos, especialmente en el contexto del adenocarcinoma in situ. La focalización terapéutica de los macrófagos senescentes podría ralentizar la progresión del cáncer de pulmón en etapas iniciales.

Características de la senescencia inmunitaria

Identificar las características distintivas y los rasgos asociados con la senescencia inmunitaria es fundamental para explorar su impacto e importancia, especialmente en las enfermedades relacionadas con la edad. La senescencia inmunitaria se caracteriza por desequilibrios en la proporción de células T y B vírgenes y de memoria, disfunción de las células madre hematopoyéticas (CTH), atrofia del timo, inflamación crónica, acumulación de células senescentes, respuestas débiles a antígenos intrigantes, disfunción mitocondrial, inestabilidad genómica y la alteración de las vías de respuesta al estrés.

Un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) se acompaña de una mayor expresión de p16^{Ink4a} (CDKN2A) y p21^{CIP1} (CDKN1A) en diversas células inmunitarias. Este fenotipo se caracteriza por fenómenos como la degeneración tímica, la desregulación metabólica y de alteraciones epigenéticas.



Clasificación de la senescencia de las células inmunitarias. La senescencia de las células inmunitarias incluye principalmente células madre hematopoyéticas, neutrófilos, monocitos/macrófagos, células NK, linfocitos B y linfocitos T. Tanto las células inmunitarias como las células somáticas envejecidas experimentan envejecimiento, mostrando un estado caracterizado por disfunción y fenotipo secretor relacionado con el envejecimiento (SASP). Las células inmunitarias envejecidas liberan citocinas relacionadas con el fenotipo secretor relacionado con el envejecimiento para promover el envejecimiento de las células somáticas y la necrosis inflamatoria. A su vez, las células somáticas envejecidas y las células somáticas con necrosis inflamatoria liberan citocinas relacionadas con el fenotipo secretor relacionado con el envejecimiento, lo cual se ve agravado por el ciclo de retroalimentación positiva, lo que promueve la acumulación de inflamación y daño orgánico, lo que conduce a una mayor inflamación y la aparición de tumores.

Estado inflamatorio

Desde la década de 1980, la investigación sobre los mecanismos e impactos de la senescencia inmunitaria ha generado importantes descubrimientos. La disminución de la capacidad de respuesta al estrés, combinada con un aumento de los estados proinflamatorios debido a la carga antigénica y al estrés continuo, caracteriza la senescencia inmunitaria. Este fenómeno, denominado "envejecimiento inflamatorio", fue introducido por primera vez por Claudio Franceschi en el año 2000. A medida que los seres vivos progresan en sus etapas vitales, generalmente presentan un estado inflamatorio característico caracterizado por un aumento de las concentraciones de indicadores proinflamatorios. La acumulación de macromoléculas dañadas provoca inflamación, y los restos celulares endógenos, derivados del huésped, contribuyen al daño tisular crónico. Las células senescentes, caracterizadas por su SASP distintiva, secretan diversos factores solubles como IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18 y el factor de necrosis tumoral (TNF) junto con sus receptores. Esta liberación contribuye a un fenotipo inflamatorio y propaga señales de senescencia a las células vecinas, intensificando así la disfunción telomérica y acelerando la senescencia celular mediante interacciones con el microambiente tisular y las vías mediadas por especies reactivas de oxígeno.

Estudios han revelado que la SASP producida tras la senescencia inducida por terapia (TIS) puede mejorar la inmunidad antitumoral, incrementando así la eficacia terapéutica, o provocar inflamación crónica, causando así el fracaso del tratamiento y la recurrencia tumoral. Por lo tanto, se necesita una mayor

comprensión de los mecanismos que regulan la SASP y los componentes necesarios para la vigilancia inmunitaria antitumoral en diversas enfermedades.

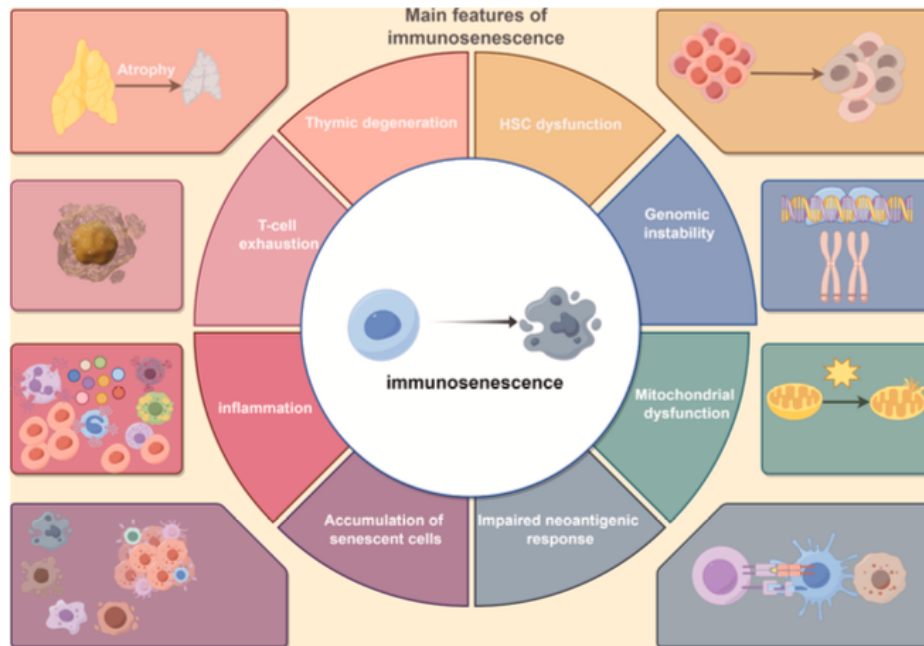
Los escenarios terapéuticos son cruciales para aprovechar el envejecimiento y controlar las neoplasias malignas. Se ha demostrado que la inhibición de la fosfatasa alcalina (FAP) con ARNi ralentiza la senescencia de los condrocitos e inhibe la vía NF- κ B, lo que reduce el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP).

Además, el suplemento alimenticio calcio alfa-cetoglutarato (CAAKG) prolongó la vida de los ratones y redujo las citocinas inflamatorias sistémicas, lo que redujo la incidencia del envejecimiento en animales.

Clínicamente, el fármaco "Senolytics", que induce selectivamente la eliminación de células senescentes, y el fármaco "Senomorphics", que atenúa el estado secretor destructivo de los tejidos de ciertas células senescentes, parecen retrasar o aliviar la aparición de muchas enfermedades, incluyendo, entre otras, trastornos endocrinos como la diabetes, las complicaciones de la obesidad, la osteoporosis relacionada con la edad, el cáncer y la arteriosclerosis, la enfermedad renal crónica y la neurodegeneración.

Degeneración del timo

El timo es un órgano inmunológico importante en el cuerpo humano que genera y madura los linfocitos T. La senescencia está estrechamente relacionada con el deterioro del timo. La degeneración tímica puede exacerbar el fenotipo SASP producido por la senescencia inmunológica. La atrofia tímica representa un fenómeno significativo y generalizado, que afecta críticamente el equilibrio de las células inmunitarias, especialmente las células T. La degeneración observada conduce a una disminución de las poblaciones de células inmunitarias esenciales, lo que resulta en una marcada disminución del grupo de receptores de células T (TCR) después de los 63 años, lo que se relaciona con una mayor incidencia de cánceres relacionados con la edad. Investigadores de la Universidad de Wuhan publicaron sus hallazgos en la revista *Natural Aging*, arrojando luces sobre las causas de la degradación del timo relacionada con la edad. METTL3 regula la ferroptosis, que afecta el crecimiento y la degeneración de los timocitos. Este hallazgo podría representar una técnica potencial para restaurar la función del timo mientras se reduce la función inmunológica.



Características principales de la senescencia inmunitaria. Las principales características de la senescencia inmunitaria incluyen degeneración tímica, disfunción de las células madre hematopoyéticas (HSC), desequilibrio en la relación inicial/memoria entre linfocitos T y linfocitos B, inflamación, acumulación de células envejecidas, respuesta deficiente a nuevos antígenos, disfunción mitocondrial, inestabilidad genómica y respuesta al estrés.

Desequilibrio en la proporción de linfocitos T iniciales y linfocitos T de memoria

La capacidad de los linfocitos T para identificar antígenos específicos está relacionada con el número de clones presentes en la población original de linfocitos T, que se mantiene mediante la división periférica de las células clonales existentes, en lugar de la formación de nuevos clones, un patrón observado tanto en humanos como en ratones. Con el paso del tiempo, este grupo original disminuye, acompañado de un aumento de células de memoria especializadas, lo que sugiere una disminución del reservorio similar al de las células madre dentro del linaje de linfocitos T. Los análisis que utilizan ^{14}C en el ADN genómico indican que las tasas de renovación de las poblaciones de linfocitos T vírgenes CD4^+ y CD8^+ disminuyen con la edad. Curiosamente, los linfocitos T vírgenes CD8^+ presentan una disminución significativa en la proliferación en estado estacionario en comparación con los linfocitos T CD4^+ .

Los linfocitos T vírgenes funcionan de forma similar a las células cuasi-madre, reduciendo su capacidad de célula madre con la edad, incluyendo la pérdida de la quiescencia, el aumento de la diferenciación y el inicio de la senescencia, lo que afecta el mantenimiento de los linfocitos T vírgenes. La administración breve de altos niveles de IL-7 en humanos aumenta significativamente el recuento de linfocitos T vírgenes, principalmente al impulsar la proliferación y supervivencia de los linfocitos T periféricos con diversas especificidades de TCR.

Disfunción metabólica

A medida que los organismos envejecen, el sistema inmunitario experimenta numerosas transformaciones metabólicas, caracterizadas por un aumento de la actividad glucolítica, disfunción mitocondrial y un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas disfunciones metabólicas en los linfocitos T durante la inmunosenescencia pueden desencadenar modificaciones epigenéticas específicamente, la disminución de la glucólisis en los linfocitos T envejecidos afectando la disponibilidad de NAD⁺ y los niveles subsiguientes de NADH, lo que incide en la desacetilación de histonas impulsada por la sirtuina-2, reduciendo la accesibilidad de la cromatina

Las sirtuinas son un grupo de enzimas que juegan un papel importante en la regulación de procesos celulares como el envejecimiento, el metabolismo y la respuesta al estrés

También puede causar disfunción mitocondrial, un suministro insuficiente de energía celular, disminución de la capacidad antioxidante celular y aumento de los procesos de senescencia celular, así como la aparición y progresión de numerosos trastornos relacionados con la edad. Las células T CD8⁺ envejecidas, independientemente de su estado de diferenciación, presentan un acceso reducido a ciertos promotores genéticos, lo que conduce a una disminución de la actividad del factor respiratorio nuclear 1 y a una menor eficiencia del complejo de la cadena de transporte de electrones, lo que puede acelerar la senescencia inmunitaria. Además, la síntesis reducida de S-adenosilmetionina (SAM), resultante de la alteración de las vías de un solo carbono en las células T envejecidas, influye negativamente en la metilación del ADN y de las histonas.

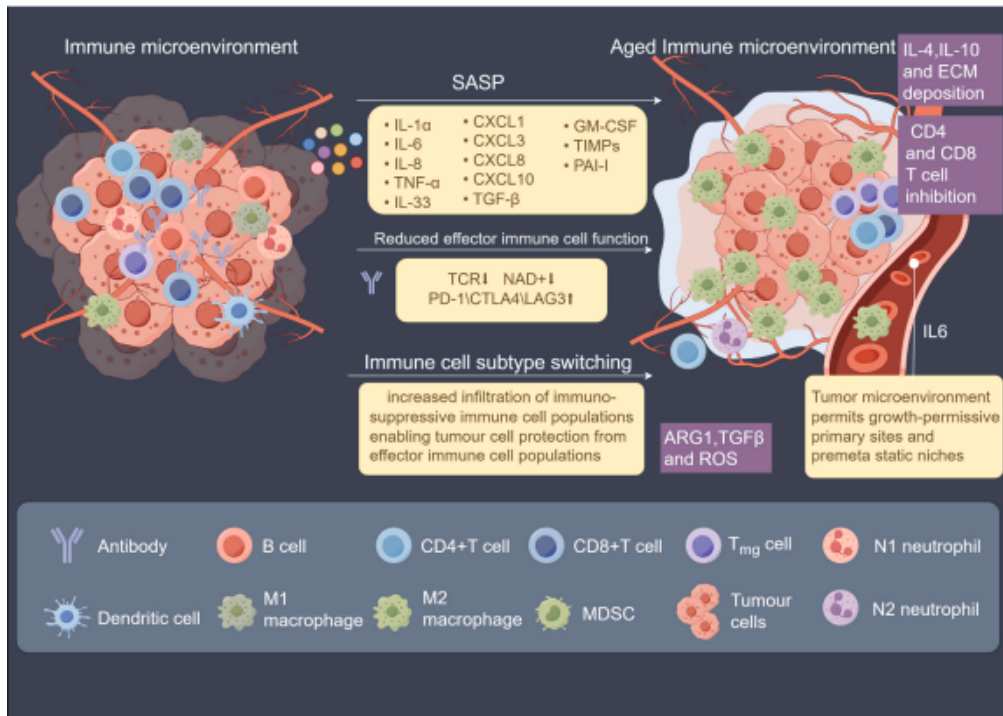
Alteraciones genéticas específicas

Los cambios epigenéticos pueden estar asociados a factores como la inflamación y trastornos metabólicos. En el contexto del envejecimiento de las células madre hematopoyéticas humanas, se ha documentado una notable sobreexpresión de varios genes, incluyendo SELP, que codifica CD62P, Slamf152 e ITGA2B, responsable de la codificación de CD41. Este fenómeno se ha observado de forma consistente en múltiples conjuntos de datos independientes. Los genes asociados con diferentes antígenos my-HSC de ratón también se encuentran comúnmente en células madre hematopoyéticas de afecciones asociadas con el envejecimiento del sistema hematopoyético humano, que abarcan tanto estados aberrantes como premalignos. La prevalencia de SELP en varios conjuntos de datos subraya la observación de que numerosos genes vinculados a antígenos my-HSC de ratón son comparablemente abundantes en las células madre hematopoyéticas humanas afectadas por el envejecimiento y la enfermedad.

Ciclo causal recíproco entre la senescencia inmunitaria y la malignidad

La senescencia inmunitaria representa una característica fundamental del envejecimiento humano e influye significativamente en la trayectoria general del envejecimiento.

Las enfermedades relacionadas con la edad, incluidos los tumores malignos, suelen presentar una senescencia inmunitaria pronunciada dentro del microambiente tumoral(TME).



La senescencia inmunitaria promueve la progresión del cáncer. La senescencia de las células inmunitarias influye en el estado de las células inmunitarias en el microambiente tumoral mediante la liberación de factores secretores asociados a la senescencia (SASP) en los linfocitos T efectores. La expresión de TCR disminuye y la expresión de receptores inhibidores en la superficie celular aumenta. Al mismo tiempo, subgrupos de células inmunitarias, como macrófagos y neutrófilos, cambian de células anticancerígenas a células promotoras del cáncer. En conjunto, estos tres aspectos de las alteraciones promueven la formación de un microambiente inmunitario supresor de tumores, que a su vez promueve la oncogénesis y el crecimiento del tumor primario y en reposo.

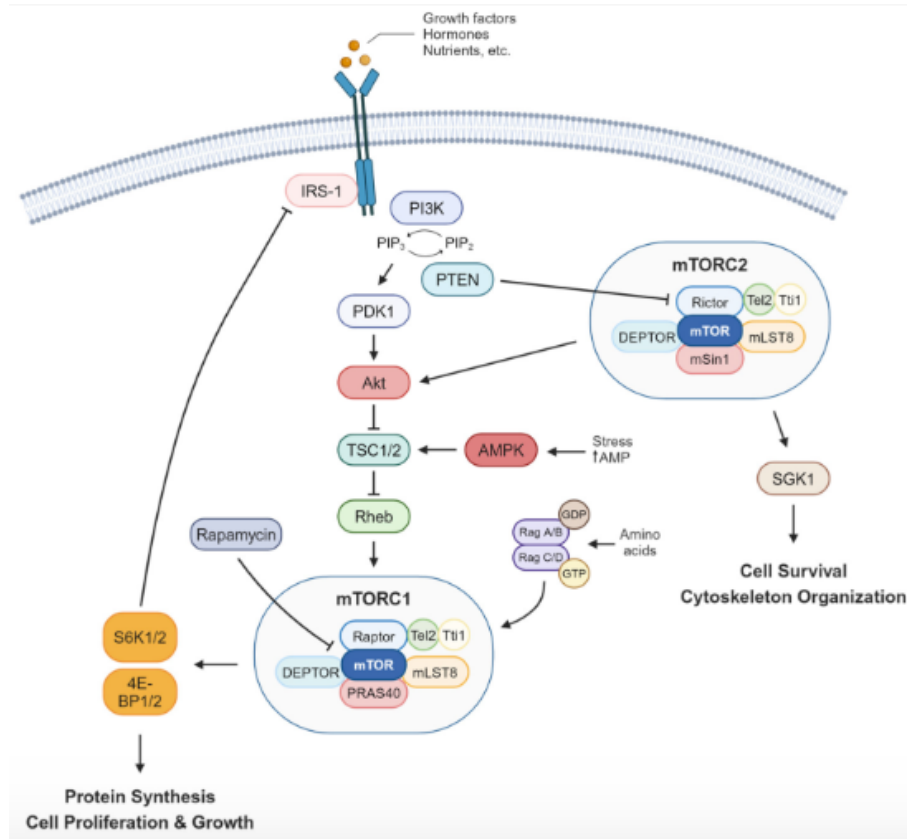
Las interacciones impulsadas por la dinámica inmunitaria son esenciales para la progresión tumoral. La evidencia epidemiológica sugiere que la incidencia máxima y las tasas de mortalidad por tumores malignos se producen entre los 60 y los 80 años. Durante esta fase, se produce una notable aceleración del envejecimiento inmunitario, resaltada por una marcada disminución de las reservas de células inmunitarias jóvenes después de los 60 años, que persisten en niveles reducidos.

Este fenómeno está estrechamente relacionado con el desarrollo y la progresión de tumores malignos. El fenómeno de la senescencia inmunitaria inducida por tumores está ampliamente documentada, hallazgos recientes indican que la senescencia inmunitaria sistémica está presente en pacientes con adenocarcinoma de pulmón in situ y se intensifica a medida que el cáncer progresa de la etapa in situ a la invasiva. Esto sugiere que la senescencia inmunitaria puede iniciarse temprano durante el desarrollo del cáncer y aumentar con la progresión de la enfermedad. Los neutrófilos senescentes liberan trampas de ADN, formando trampas extracelulares de neutrófilos (NET) con las células tumorales, lo que ayuda a protegerlas de los ataques inmunitarios y facilita su metástasis exitosa. Además, la inmunosenescencia inducida por la inflamación crónica es fundamental en la progresión de la hiperplasia atípica grave al carcinoma in situ y, finalmente, al carcinoma microinvasivo.

Además de los procesos intrínsecos de envejecimiento del sistema inmunitario, las células tumorales pueden intensificar la senescencia inmunitaria, lo que resulta en una reducción de las poblaciones de células inmunitarias jóvenes, un aumento de las células senescentes y una respuesta inmunitaria antitumoral comprometida. Intervenir en la estimulación recíproca de los tumores malignos y la senescencia inmunitaria, así como revertir la senescencia inmunitaria, es vital para el control tumoral y asegurar la supervivencia a largo plazo. Para evitar que estas células anormales muten a tumores cancerosos, la senescencia inducida por oncogenes (OIS) detiene la progresión del ciclo celular, controlada por genes supresores de tumores como p53 y p16Ink4a. Si bien la senescencia actúa como una respuesta protectora contra la tumorigénesis, la acumulación de células senescentes puede afectar negativamente la arquitectura y la funcionalidad tisular, probablemente como resultado de la secreción de la SASP, que contribuye a diversas patologías relacionadas con la edad incluyendo neoplasias malignas.

Estudios utilizando la coinyección de células cancerosas junto con células senescentes en modelos murinos inmunodeprimidos han revelado un aumento del crecimiento tumoral en comparación con la inyección de células cancerosas de forma aislada, lo que sugiere que los factores liberados por las células senescentes podrían promover la tumorigénesis. Si bien la senescencia inmunitaria es una progresión natural, dificulta significativamente la capacidad del organismo para mantener el equilibrio y eliminar células anormales, lo que resulta en una rápida acumulación de células envejecidas. Sustancias químicas bioactivas como moléculas de señalización celular, quimiocinas, proteasas y otras componen la SASP; la mayoría de sus componentes requieren la vía IL-1 para expresarse. Tanto IL-1 β como IL-1 α pueden activar la SASP a través de la aumento de la señalización al unirse a receptores IL-1R. Buhl et al., miembros del equipo de investigación descubrieron que la IL-1 β puede causar una detención del crecimiento, senescencia y sobreexpresión de factores SASP en el astrocitoma pilocítico pediátrico, lo que resulta en una mejor supervivencia sin progresión. También se ha descubierto que MTOR regula el fenotipo secretor asociado a la senescencia protumoral al promover la traducción de IL1A.

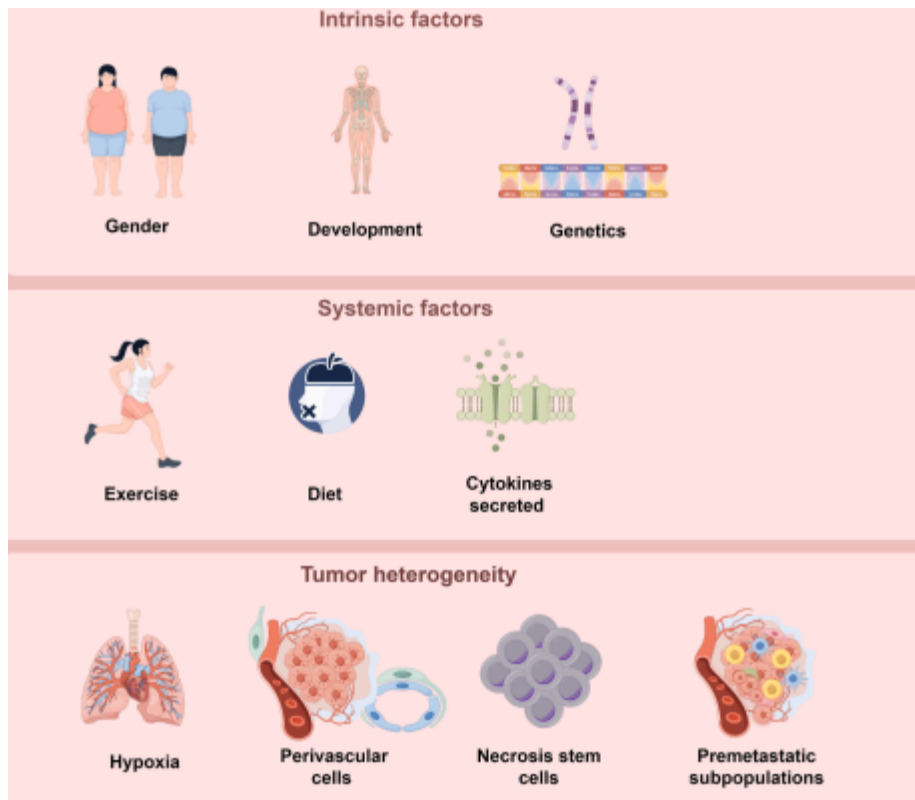
MTOR redujo los niveles de ARNm de IL6 y otras citocinas, inhibió la traducción de la citocina IL1A unida a la membrana, reduciendo así la actividad transcripcional de NF- κ B y controlando la expresión de la mayoría de las SASP, e inhibió la capacidad de los fibroblastos senescentes para estimular el crecimiento de tumores de próstata en ratones. Además, tienen un impacto significativo en el microambiente tisular local, lo que a su vez promueve la inflamación y acelera el proceso de envejecimiento.



mTOR (Diana Mecánica de la Rapamicina) es una proteína fundamental en la célula que actúa como un sensor de nutrientes y energía, regulando procesos como el crecimiento, la proliferación, la supervivencia y el metabolismo celular.

Estos factores pueden afectar la proliferación, invasión y migración de células tumorales, de forma similar a los mediadores inflamatorios. Los macrófagos se ven afectados y la función de las células T se ve afectada cuando se cocultivan con ellas células madre cancerosas. A pesar de la presencia de células T, que normalmente atacan y erradican patógenos, los tejidos tumorales proliferan sin impedimentos. Esto sugiere que la actividad de las células T se suprime en tales entornos, inicialmente provocada por la liberación de interleucinas (factores promotores de la senescencia) por parte de las células madre cancerosas. Posteriormente, estos macrófagos envejecidos comienzan a expresar arginasa-1, lo que conduce a la disfunción de las células T. Finalmente, los macrófagos y las células T, ambos componentes cruciales inmunitarios con propiedades anticancerígenas permiten el crecimiento y la diseminación tumoral descontrolados debido a su función alterada.

Este ciclo de estimulación y potenciación mutua entre el desarrollo de tumores malignos y la senescencia inmunitaria crea un círculo vicioso, en el que la inflamación crónica puede actuar como precursora de una senescencia inmunitaria grave antes de la aparición de tumores.



Factores que afectan el envejecimiento de las células inmunitarias en el cáncer. Los factores que afectan la senescencia de las células inmunitarias se dividen en tres aspectos: factores intrínsecos, factores sistémicos y heterogeneidad tumoral. Los factores intrínsecos incluyen el sexo, el desarrollo de órganos y la regulación epigenética; los factores sistémicos incluyen la dieta, el ejercicio y las citocinas secretadas por las células tumorales; y la heterogeneidad tumoral incluye las células perivasculares hipóxicas, las células madre necróticas y las subpoblaciones premetastásicas.

Factores que afectan el envejecimiento de las células inmunitarias en el cáncer

La senescencia de las células inmunitarias en el contexto del cáncer está determinada por una combinación de factores intrínsecos, influencias sistémicas y la variabilidad presente en los tumores. Los factores intrínsecos abarcan el género, el desarrollo de los órganos y la regulación epigenética; los factores sistémicos incluyen la dieta, el ejercicio y las citocinas secretadas por las células tumorales; la heterogeneidad tumoral comprende células perivasculares hipóxicas, células madre necróticas y subpoblaciones premetastásicas.

Factores internos

Las defensas inmunitarias contra el cáncer disminuyen con la edad, y esta disminución varía significativamente entre los géneros femenino o masculino. A medida que las personas envejecen, se observa una disminución notable en el recuento de células T en ambos géneros; sin embargo, esta disminución es particularmente significativa en los hombres mayores. Las diferencias en los resultados del cáncer entre los géneros se derivan a una interacción multifacética de variaciones genéticas, modificaciones epigenéticas y factores hormonales. El proceso de envejecimiento provoca diversos cambios en el sistema inmunitario, conocidos colectivamente como remodelación y disfunción inmunitaria asociada

al envejecimiento (AAIR). Si bien el sistema inmunitario de los adultos mayores aún puede generar respuestas a nuevos antígenos, los cambios relacionados con la edad debilitan su integridad funcional, aumentando la susceptibilidad a las infecciones y disminuyendo la eficacia de las vacunas. En consecuencia, el AAIR es considerada una de las principales causas del aumento de las tasas de enfermedad y muerte en los ancianos. Un factor potencial para revertir los efectos del envejecimiento del sistema inmunitario es el proceso natural de envejecimiento de las células madre hematopoyéticas (CMH), progenitoras de todas las células inmunitarias adaptativas. Investigadores han demostrado que la actividad tímica tiene poco o ningún efecto sobre los cambios fenotípicos y funcionales que acompañan al envejecimiento en modelos de trasplante de CMH en huéspedes jóvenes con RAG1, que carecen de linfocitos T y B. Además, se ha logrado el rejuvenecimiento in vitro de las CMH envejecidas mediante la inhibición de la actividad elevada de CDC42 con el fármaco CASIN.

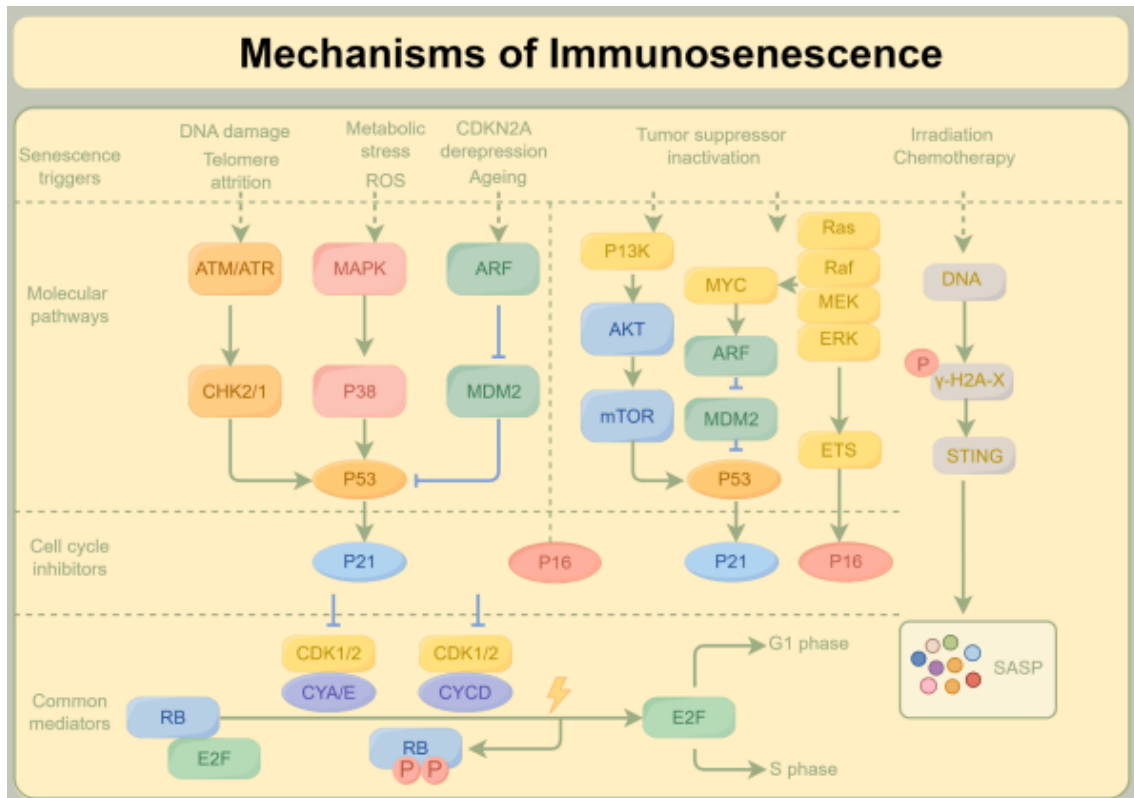
El término "fármaco CASIN" se refiere a un inhibidor de la proteína Cdc42 que se ha investigado por su potencial para rejuvenecer células madre y alargar la esperanza de vida en ratones, según un estudio publicado en 2023. Este compuesto estimula la regeneración de las células madre, lo que podría ser beneficioso para la medicina regenerativa y el tratamiento de afecciones relacionadas con el envejecimiento.

La senescencia de los linfocitos T es un factor reconocido que contribuye a la patogénesis observada tanto en el proceso de envejecimiento como en el deterioro del sistema inmunitario. La rápida multiplicación de las células efectoras y su posterior persistencia a largo plazo como linfocitos T de memoria son esenciales para el funcionamiento de la inmunidad de los linfocitos T. Cuando las células T proliferan, experimentan altos niveles de estrés genómico, lo que desencadena vías de respuesta al daño del ADN y acelera el envejecimiento inmunológico.

La eficacia de las vacunas depende de la capacidad de las células presentadoras de antígenos, en particular las células dendríticas (CD), para capturar y presentar eficazmente los componentes de la vacuna a los linfocitos T, lo que a su vez desencadena una sólida respuesta inmunitaria protectora. Las investigaciones demuestran que tanto las poblaciones de células dendríticas mieloides (CDM) como las plasmocitoides (CDP) muestran una mayor producción intracelular de citocinas en adultos mayores (≥ 65 años) en comparación con adultos más jóvenes (de 21 a 30 años).

Reprogramación epigenética

Los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel vital en la regulación de los procesos biológicos mediante el control de la transcripción y traducción génica, y experimentan alteraciones notables a medida que los organismos envejecen. Trastornos epigenéticos, caracterizados por cambios en la transcripción del ADN. Factores como MYC juegan un papel crucial en la proliferación, activación y diferenciación de los linfocitos T.



Mecanismo molecular del envejecimiento inmunitario. Las señales posteriores inducidas por fuentes de estrés, como el acortamiento del ADN telomérico, el estrés por oxígeno, la disfunción mitocondrial, la desrepresión de CDKN2A y la inactivación de genes supresores de tumores, convergen finalmente en las vías p53/p21 y/o p16, lo que inhibe el ciclo celular. El daño al ADN causado por la radioterapia y la quimioterapia conduce a la generación del fenotipo SASP mediante la activación de la vía STING, lo que a su vez contribuye al envejecimiento de las células inmunitarias.

A lo largo del proceso de senescencia, la reorganización genómica de las metiltransferasa METTL3 y METTL14 desempeña un papel importante en la conformación del SASP. METTL14 se reubica en potenciadores sin dependencia de m6A, mientras que METTL3 se encuentra en los sitios NF-κB dentro de los promotores de los genes SASP. METTL3 y METTL14 desempeñan un papel clave en la promoción tumoral y la inmunovigilancia de las células senescentes. La reducción de miR-181a favorece el crecimiento de linfocitos T en personas jóvenes y reduce los trastornos autoinmunes; este es un ejemplo perfecto de pleiotropía antagónica. Sin embargo, su expresión disminuida durante la senescencia disminuye su función inhibitoria, lo que resulta en un aumento de los niveles de DUSP6, una fosfatasa de doble especificidad en los linfocitos T, que altera la vía de señalización de Erk. Esta alteración influye, en consecuencia, tanto en los procesos de selección positiva como negativa, así como en la sensibilidad del TCR.

La metilación del ADN es un mecanismo importante en epigenética que implica la adición de grupos metilados a las moléculas de ADN. Generalmente ocurre en la posición 5' de la citosina, especialmente en la posición CPG inmediatamente posterior a la guanina. Esta modificación no altera la secuencia de ADN, pero puede cambiar el patrón de expresión génica y afectar su actividad. Los patrones de metilación del ADN cambian durante el envejecimiento, y estos cambios se consideran marcadores importantes y factores clave del mismo. Diversas modificaciones postraduccionales de las histonas, como la metilación, la acetilación y la fosforilación, pueden regular la expresión génica sin modificar las

secuencias de ADN, lo que afecta la función y el estado de las células, incluyendo el proceso de envejecimiento.

Prima1, HSF4 y KCNS1 son genes con metilación en el sitio CpG que muestran una alta asociación con la edad biológica en las células sanguíneas y podrían servir como biomarcadores precisos de senescencia en ratones C57BL/6. Además, las mDC pueden presentar una disminución en la activación de las DC dependientes de TLR a medida que la senescencia altera la producción de microARN (miARN) que controlan la vía inflamatoria NF- κ B.

En general, los procesos epigenéticos desempeñan un papel importante en el envejecimiento, y sus cambios afectan directamente los patrones de expresión génica, lo que influye en la senescencia celular y las enfermedades relacionadas. Con el desarrollo de la investigación, estos logros podrían convertirse en objetivos potenciales para retrasar el envejecimiento o tratar las enfermedades relacionadas con él.

La senescencia inmunitaria proporciona un objetivo para la inmunoterapia contra el cáncer.

En las personas mayores, las respuestas inmunitarias divergentes frecuentemente culminan en fragilidad inmunitaria, conocida como senescencia inmunitaria. Este estado puede aliviarse mediante diversas estrategias, como la vacunación para prevenir enfermedades infecciosas, mantener una nutrición y actividad física adecuadas, y mantener la estimulación intelectual. El consenso en la investigación anti-envejecimiento implica la reconfiguración de la inmunidad, las células madre y la microbiota, que se espera que influyan significativamente en las futuras prácticas médicas.

Los procesos técnicos de reconstrucción y eliminación inmunitaria plantean desafíos considerables. Los enfoques para abordar el envejecimiento inmunitario, abarcan cinco áreas claves:

1. Eliminación dirigida de células senescentes
2. contrarrestar la resistencia a los fármacos inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI)
3. Potenciar el metabolismo de las células T mediante modificaciones epigenéticas
4. Mejorar la actividad de la telomerasa
5. Y otras estrategias innovadoras.

La eliminación deliberada de células senescentes, junto con la sustitución de células envejecidas por sus contrapartes más jóvenes, representa un avance crucial en este campo. Mejorar la respuesta a las vacunas en adultos mayores podría requerir estrategias dirigidas a aumentar la sensibilidad de las células dendríticas a los TLR. Investigaciones previas indican que la disminución de la expresión de la endonucleasa ERCC1-XPF en ratones de laboratorio altera la reparación del ADN, acelera el daño oxidativo y promueve la acumulación de células senescentes en diversos tejidos, lo que desencadena enfermedades asociadas con la edad y cambios patológicos tempranos tanto en roedores como en humanos.

Los ratones deficientes en ERCC1 sufren reducción de sus poblaciones celulares y envejecimiento de células fijadoras de haptenos, con una disminución de sus capacidades inmunitarias, además experimentan un mayor envejecimiento y deterioro en órganos no linfoides, lo que implica a las células inmunitarias senescentes una aceleración del envejecimiento sistémico.

La erradicación completa de las células senescentes mediante medicamentos anti-envejecimiento sigue siendo difícil de alcanzar. Identificar los tipos de células senescentes más impactantes y priorizar su tratamiento sigue siendo un desafío imperativo. En el 2015, el Dr. James Kirkland, de la Clínica Mayo, junto con su equipo, documentó en envejecimiento celular la eficacia de un dúo farmacológico denominado Senolytics, que erradica específicamente las células senescentes. Este tratamiento integra dasatinib y quercetina para desencadenar con éxito la apoptosis en células progenitoras adiposas humanas senescentes, células endoteliales y células madre de médula ósea de ratón. Estudios indican que Sirolimus SASP tiene el potencial de revertir la senescencia celular y mejorar la expresión génica antiviral en poblaciones de mayor edad.

La eliminación de células senescentes positivas para p16Ink4a resulta en una prolongación de la esperanza de vida de los ratones y contribuye a una desaceleración en la aparición de SASP, así como al deterioro de la funcionalidad de los órganos y tejidos envejecidos. Estudios recientes muestran que el uso de métodos mediados por anticuerpos para extraer my-HSC de ratones mayores, pueden recrear sus sistemas inmunitarios juveniles. Esto incluye una disminución de los indicadores de deterioro inmunológico relacionados con el envejecimiento y un aumento de linfocitos comunes, linfocitos T vírgenes y linfocitos B. Tanto la respuesta inmunitaria adaptativa primaria como la secundaria tras la infección viral mejoran notablemente en estos modelos animales debido a la disminución de my-HSC.

Los senolíticos son compuestos o medicamentos que eliminan selectivamente las células senescentes, células dañadas que se acumulan con la edad y contribuyen al envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, la diabetes, o trastornos cardiovasculares. Aunque algunos como la quercetina y el dasatinib fueron los primeros identificados, la investigación está en etapas tempranas y la comunidad médica recomienda precaución con los suplementos disponibles, advirtiendo que se requiere más investigación rigurosa antes de que su uso sea ampliamente aceptado.

Reversión de la resistencia a los inhibidores de puntos de control inmunitario

Las terapias con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) y TCR, formas de inmunoterapia, han revolucionado el tratamiento de tipos de cáncer avanzados y resistentes. Estas terapias se centran en neutralizar proteínas específicas de las células senescentes o en inhibir la activación de los receptores. A pesar de su eficacia, entre el 50 % y el 75 % de los pacientes aún desarrollan resistencia o experimentan una recaída después del tratamiento. Las terapias tradicionales, como la quimioterapia y la radioterapia, contribuyen a esta resistencia al promover la acumulación de células senescentes. La frecuencia de células T senescentes aumenta con la edad. Se puede lograr una mayor eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) mediante estrategias que

inhiben las señales de daño del ADN, que a su vez inhiben la senescencia en las células T específicas del tumor.

El bloqueo de la señalización de PD-1 aumenta la proliferación de células T CD8+ humanas senescentes, según la evidencia disponible, particularmente en los subgrupos de células CD8 identificados por PD-1+ y Tim-3+, los ratones de mayor edad muestran una disminución. El tratamiento de regeneración tímica, al reducir estas células T CD8+ PD-1+, tiene el potencial de mejorar significativamente las capacidades inmunológicas.

El equipo de Christian Beauséjour ha sugerido que la inmunoterapia puede mejorarse rejuveneciendo las células inmunitarias mediante inyecciones de Abt263 (Navitoclax) para prolongar la vida, lo que contrarresta los efectos supresores de las células de la médula ósea dentro del tejido medular de la médula ósea (TME). La reducción de la resistencia a la inmunoterapia in vivo y la reactivación de la proliferación de células T CD8+ in vitro también son posibles resultados de este método. Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con el inhibidor selectivo de BCL-2, Venetoclax, en combinación con Navitoclax, inhibidor de BCL-XL/BCL-2 en dosis baja, es beneficioso en pacientes con leucemia linfocítica aguda y linfoma linfoblástico recidivante o refractario, con una tasa de respuesta completa del 60 %. Esto incluye tasas de remisión en pacientes que previamente se sometieron a trasplante de células hematopoyéticas o inmunoterapia. El Venetoclax es bien tolerado en combinación con Navitoclax y quimioterapia, y su eficacia es prometedora en esta población de pacientes con tratamiento intensivo.

Existen otras investigaciones que apuntan a BCL-XL como una opción de tratamiento viable para la leucemia eritroide/megacariocítica, destacando que el subgrupo de LMA podría ser menos sensible a la terapia con VENETORX. Venetoclax, en combinación con regímenes estándar para linfoma folicular, mieloma múltiple y tumores agresivos de células B, ha mostrado resultados prometedores; sin embargo, se necesita más investigación para optimizar la dosis y el momento de administración a fin de minimizar el mayor riesgo de mielosupresión e infección, así como para identificar biomarcadores validados de la sensibilidad a venetoclax.

Metabolismo de las células T mediante cambios epigenéticos

La disfunción metabólica en las células T durante la senescencia inmunitaria puede desencadenar una reprogramación epigenética. Abordar las disfunciones mitocondriales o de sus metabolitos mediante intervenciones epigenéticas podría mejorar sustancialmente la inmunidad de las células T deteriorada y los trastornos relacionados. La dieta, el ejercicio, la microbiota intestinal y los ritmos circadianos son moduladores reconocidos de la senescencia de las células T, que afectan las vías metabólicas y epigenéticas para mejorar las funciones inmunitarias y retrasar la progresión del cáncer. Según estudios realizados en ratones, las células T deficientes en el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) aceleran la aparición del deterioro metabólico y cognitivo típico del envejecimiento, lo que conduce a una muerte prematura.

Existe nueva evidencia de que los linfocitos T envejecidos pueden reactivar su función activando la vía MAPK. Además, la señalización de AMPK se ha identificado como una posible estrategia terapéutica para ralentizar el envejecimiento celular y revitalizar el sistema inmunitario en personas mayores. Debido a la disminución de la generación de energía y al aumento de la actividad de AMPK, se ha observado un aumento en la transcripción de DUSP4. Al bloquear DUSP4, los linfocitos T CD4+ envejecidos pueden volver a desempeñar un papel de apoyo en el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos.

La identificación de ciclos de retroalimentación que involucran a miembros de la familia DUSP en linfocitos T CD4+ de mayor edad ofrece una estrategia para actuar directamente sobre las vías de señalización de los linfocitos T, mejorando así la eficacia de las vacunas en poblaciones mayores.

Las células T reguladoras (Treg) presentan un mayor metabolismo de la glucosa y del metabolismo glucolítico en general lo que contribuye a la senescencia celular y promueve un entorno inmunosupresor. Ajustar el metabolismo de la glucosa en las células Treg tiene el potencial de inhibir la senescencia de las células T tanto in vitro como en modelos animales in vivo. La reducción de la expresión de genes que codifican enzimas que regulan el metabolismo de la glucosa, como la hexoquinasa y la fosfofructoquinasa 1, es un efecto sustancial de la activación de poli-G3 del TLR8 humano en las células Treg. Al reubicar GLUT1 y GLUT3 de la membrana celular al almacenamiento intracelular, esta activación disminuye la captación, el transporte y la glucólisis de la glucosa. Además, el metabolismo de las células tumorales y la senescencia se inhiben cuando la activación de TLR8 disminuye la comunicación entre el AMP cíclico y mTORC1-HIF-1 α .

Aumento de la actividad de la telomerasa

Los linfocitos T ADA+CD8+CD28+ muestran una mayor actividad de la telomerasa en comparación con los linfocitos T que carecen de expresión de ADA. A medida que el cultivo progresa, se observa una disminución notable de la expresión de ADA.

Tras una exposición prolongada a adenosina exógena, los linfocitos T CD8+ experimentan senescencia replicativa, lo que ralentiza la proliferación celular, disminuye la actividad de la telomerasa y reduce rápidamente la expresión de CD28 como resultado de la inactivación de la transcripción del gen IL-2. Estas observaciones proporcionan evidencia inicial de la función reguladora de ADA sobre la caspasa replicativa, lo que indica que el aumento de esta enzima podría conducir a estrategias terapéuticas innovadoras para la proliferación de linfocitos T CD8+ envejecidos.

La eliminación de la represión de la telomerasa reactiva humana TERT permite que las células con OIS reinicien el ciclo celular, potenciando así la capacidad proliferativa y tumorigénica de las células madre de las células senescentes.

Otros enfoques

Los macrófagos senescentes muestran un aumento progresivo de la expresión de CD38, una enzima asociada con el envejecimiento e implicada en la degradación de NMN, precursor del NAD⁺, in vivo. Esto se correlaciona con un aumento de los niveles de CD38 y una disminución de las cantidades de NAD⁺ a medida que avanza la edad. El tratamiento con NMN ha frenado eficazmente la producción de arginasa-1, mejorando así la funcionalidad de las células T y preservando sus propiedades anticancerígenas, previniendo así temporalmente la formación de tumores en ratones con sistemas inmunitarios funcionales. Los macrófagos son un componente esencial del sistema inmunitario que desempeña diversas funciones, como fagocitar y eliminar infecciones, controlar la respuesta inflamatoria y contribuir a la regeneración y reparación tisular. Al liberar factores del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) e interactuar con otras células del microambiente tumoral (EMT), los macrófagos senescentes en cáncer de pulmón facilitan el crecimiento, la invasión y la metástasis de las células tumorales. Por lo tanto, centrarse conjuntamente en las células senescentes y los macrófagos senescentes podría ser una estrategia innovadora para el tratamiento fundamental del cáncer de pulmón.

La administración externa de NMN disminuye la proliferación tumoral al resistir la senescencia de los macrófagos en las primeras etapas del desarrollo de las células iniciadoras del tumor. A medida que envejecemos, la mayoría de nuestras células T CD8⁺ se transforman en células T de memoria efectoras CD28-negativas, reemplazando a las células vírgenes. Una infección latente por citomegalovirus acelera esta transformación. Es importante destacar que la inyección de IL-15 puede rescatar a las células T de memoria efectoras CD8⁺ más antiguas, a pesar de ser más susceptibles a la muerte. El envejecimiento promueve un cambio en el conjunto de células T CD8⁺, de células vírgenes a células de memoria efectoras CD28-negativas altamente diferenciadas. La infección por citomegalovirus, que se encuentra latente, acelera la transformación. Las células T de memoria efectoras CD8⁺ más antiguas son especialmente sensibles a la inducción de apoptosis; sin embargo, la IL-1 puede rescatarlas de la apoptosis.

El envejecimiento es un proceso dinámico de múltiples etapas que involucra diversos sistemas biológicos. Si bien algunos tratamientos aumentan la esperanza de vida en modelos de roedores, trasladar estos hallazgos a aplicaciones humanas supone un desafío significativo. Las intervenciones beneficiosas en un entorno genético pueden no funcionar en otro, presumiblemente debido a diferencias biológicas fundamentales entre ratones y humanos. La complejidad de la biología y la diversidad de variables identificadas y no identificadas que afectan a los fenotipos biológicos han generado problemas de reproducibilidad entre diferentes laboratorios que estudian el mismo organismo, no solo en estudios con ratones, sino también en estudios del mismo organismo y otros sistemas modelo. Además, un análisis de las restricciones dietéticas en múltiples cepas de ratones consanguíneos recombinantes reveló que tanto el aumento como la disminución de la longevidad dependían de la

cepa; las respuestas individuales a las medidas antienviejimiento pueden variar ampliamente.

El sirolimus mostró un efecto en la prolongación de la vida de los ratones, pero fue diferente para las distintas cepas de ratones, lo que sugiere que las diferencias individuales podrían influir en el efecto terapéutico. Existen numerosos desafíos en la implementación de ensayos clínicos: el diseño de ensayos clínicos de prolongación de la vida es complejo y, dado que el envejecimiento implica múltiples mecanismos biológicos y la participación de muchos sistemas en los ensayos, el diseño de los criterios de valoración resulta difícil. Al mismo tiempo, las personas mayores a menudo padecen diversas enfermedades crónicas, lo que aumenta el tamaño de la muestra del ensayo y dificulta el análisis de datos. Sin embargo, la complejidad y diversidad de los genes que controlan el envejecimiento tiene sus ventajas. Esto significa que existe un amplio margen para intervenciones artificiales que retrasen el envejecimiento. En primer lugar, el número de genes que prolongan la vida fue mucho mayor de lo esperado, lo que sugiere un nivel mucho mayor de plasticidad durante el envejecimiento. En segundo lugar, los genes que controlan el envejecimiento están altamente conservados en levaduras, gusanos, moscas de la fruta y humanos. Esto significa que el hecho de que la longevidad se prolongue en los organismos modelo podría aplicarse también a los humanos.

Conclusiones

La funcionalidad y adaptabilidad del sistema inmunitario son esenciales para mantener la homeostasis, la resistencia a los antígenos y la eficacia de la inmunoterapia. Existe una relación complementaria entre la senescencia inmunitaria y el cáncer, ya que el metabolismo, a través de vías epigenéticas, impulsa significativamente el envejecimiento inmunitario y celular.

La comprensión de los mecanismos moleculares relacionados con la senescencia inmunitaria es actualmente limitada, y aún no se han establecido biomarcadores definitivos de senescencia. Las futuras investigaciones sobre la senescencia celular podrían explorar más inductores, marcadores, reguladores y vías de señalización, evaluando sus características distintivas y variaciones en diferentes tejidos y órganos. Es fundamental realizar más estudios para dilucidar las funciones y los efectos de la senescencia celular en diversos escenarios fisiológicos y patológicos, así como sus interacciones con diferentes tipos celulares e influencias ambientales. El creciente papel fisiológico de las células senescentes plantea un reto para el desarrollo de terapias para la prolongación de la vida y otras terapias antienviejimiento dirigidas a ellas. Puede ser beneficioso eliminar ciertos tipos de células senescentes de algunos tejidos, mientras que la eliminación de otros tipos o el exceso de células senescentes resulta perjudicial. Por lo tanto, las terapias eficaces requieren precisión para eliminar las células senescentes patológicas y conservar las sanas.

Además, una exploración exhaustiva del sistema inmunitario humano, junto con el avance de técnicas científicas innovadoras para construir modelos de envejecimiento in vivo más precisos, podría revelar los mecanismos que

conducen a la inmunosupresión. El uso de la senescencia celular como diana terapéutica o para una intervención podría proporcionar enfoques más eficaces y seguros para detectar, erradicar o controlar las células senescentes, impulsando así los tratamientos para enfermedades y cánceres asociados con la edad y mejorando la eficacia de la medicina regenerativa. Estos estudios podrían allanar el camino para nuevos conocimientos sobre la inmunidad antienvejecimiento y el tratamiento contra el cáncer.

PREVENCIÓN

Para disminuir los riesgos del envejecimiento del sistema inmunitario:

- Hágase aplicar las vacunas contra la gripe, el herpes zóster y las infecciones neumocócicas así como cualquier otra vacuna que su proveedor de atención médica recomiende.
- Haga mucho ejercicio. El ejercicio ayuda a reforzar su sistema inmunitario.
- Coma alimentos saludables. Una buena nutrición mantiene su sistema inmunitario fuerte.
- No fume. Fumar debilita el sistema inmunitario.
- *Disminuya el consumo de alcohol.* Pregúntele a su médico cuál es el nivel seguro de alcohol para usted.
- Considere medidas de seguridad para evitar caídas y lesiones. Un sistema inmunitario débil puede demorar la recuperación.

OTROS CAMBIOS

A medida que usted envejezca, experimentará otros cambios, por ejemplo:

- [La producción de hormonas](#)
- [Órganos, tejidos y células](#)

Referencias

Yanru Yang ,Linni Fan, Mingyang Li, Zhe Wang. Immunosenescence of ageing . J Pathol. 2007 (1) ; 211(2): 144–156

Pazolli E., S.A. Stewart, Senescence: the good the bad and the dysfunctional, Curr.Opin. Genet Dev. 18 (1) (2008) 42–47.

Campisi J., F. d'Adda di Fagagna, Cellular senescence: when bad things happen to good cells, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8 (9) (2007) 729–740.

Gorgoulis V, P.D. Adams, A. Alimonti, D.C. Bennett, et al., Cellular senescence: defining a path forward, *Cell* 179 (4) (2019) 813–827.

Singh M., B. Patel, M. Seo, P. Ahn, et al., T_b and Hiv induced immunosenescence: where do vaccines play a role? *Front. Aging* 5 (2024) 1385963.

Palmer S., L. Albergante, C.C. Blackburn, T.J. Newman, Thymic involution and rising disease incidence with age, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115 (8) (2018) 1883–1888.

Pawelec G., Immunosenescence comes of age, *Symp. Aging Res. Immunol. Impact Genom. EMBO Rep.* 8 (3) (2007) 220–223.

Kennedy B.K., S.L. Berger, A. Brunet, J. Campisi, et al., Geroscience: linking aging to chronic disease, *Cell* 159 (4) (2014) 709–713.

Liu Z., Q. Liang, Y. Ren, C. Guo, et al., Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases, *Signal Transduct. Target Ther.* 8 (1) (2023) 200.

Montecino-Rodriguez E., B. Berent-Maoz, K. Dorshkind, Causes, consequences, and reversal of immune system aging, *J. Clin. Invest* 123 (3) (2013) 958–965.

Fulop T., A. Larbi, G. Dupuis, A. Le Page, et al., Immunosenescence and inflammaging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front. Immunol.* 8 (2017) 1960.

Akunuru S., H. Geiger, Aging, clonality, and rejuvenation of hematopoietic stem cells, *Trends Mol. Med.* 22 (8) (2016) 701–712.

Gutierrez-Martinez P., L. Hogdal, M. Nagai, M. Kruta, et al., Diminished apoptotic priming and atm signalling confer a survival advantage onto aged haematopoietic stem cells in response to DNA damage, *Nat. Cell Biol.* 20 (4) (2018) 413–421.

Pinho S., P.S. Frenett, e Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20 (5) (2019) 303–320.

G. de Haan, S.S. Lazare, Aging of hematopoietic stem cells, *Blood* 131 (5) (2018) 479–487.

Munoz-Espín D., ~ M. Serrano, Cellular senescence: from physiology to pathology *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15 (7) (2014) 482–496.

Lu Y., Y. Ruan, P. Hong, K. Rui, et al., T-cell senescence: a crucial player in autoimmune diseases, *Clin. Immunol.* 248 (2023) 109202.

Franco F., A. Jaccard, P. Romero, Y.R. Yu, et al., Metabolic and epigenetic regulation of t-cell exhaustion, *Nat. Metab.* 2 (10) (2020) 1001–1012.

Cao J., S. Liao, F. Zeng, Q. Liao, et al., Effects of altered glycolysis levels on CD8⁺ T cell activation and function, *Cell Death Dis.* 14 (7) (2023) 407.

Mittelbrunn M., G. Kroemer, Hallmarks of t cell aging, *Nat. Immunol.* 22 (6) (2021) 687–698.

Lagnado A., J. Leslie, M.H. Ruchaud-Sparagano, S. Victorelli, et al., Neutrophils induce paracrine telomere dysfunction and senescence in ros-dependent manner, *Embo J.* 40 (9) (2021) e106048.

Ren R., Y. He, D. Ding, A. Cui, et al., Aging exaggerates acute-on-chronic alcohol-induced liver injury in mice and humans by inhibiting neutrophilic sirtuin 1-C/ebpa-mirna-223 axis, *Hepatology* 75 (3) (2022) 646–660.

Cancro M.P., Age-associated B cells, *Annu Rev. Immunol.* 38 (2020) 315–340.

Frasca D., A. Diaz, M. Romero, D. Garcia, et al., B Cell Immunosenescence, *Annu Rev. Cell Dev. Biol.* 36 (2020) 551–574.

Siegrist C. A., R. Aspinall, B-cell responses to vaccination at the extremes of age, *Nat. Rev. Immunol.* 9 (3) (2009) 185–194.

Yousefzadeh M.J., R.R. Flores, Y. Zhu, Z.C. Schmiechen, et al., An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs, *Nature* 594 (7861) (2021) 100–105.

Tang X., B. Deng, A. Zang, X. He, et al., Characterization of age-related immune features after autologous NK cell infusion: protocol for an open-label and randomized controlled trial, *Front. Immunol.* 13 (2022) 940577.

Prieto L.I., I. Sturmlechner, S.I. Graves, C. Zhang, et al., Senescent alveolar macrophages promote early-stage lung tumorigenesis, *Cancer Cell* 41 (7) (2023) 1261–1275.

Nikolich J. -Zugich, ~ The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system, *Nat. Immunol.* 19 (1) (2018) 10–19.

Salminen A., Immunosuppressive network promotes immunosenescence associated with aging and chronic inflammatory conditions, *J. Mol. Med.* 99 (11) (2021) 1553–1569.

Franceschi C., M. Bonaf`e, S. Valensin, F. Olivieri, et al., Inflamm-aging. an evolutionary perspective on immunosenescence, *Ann. N. Y Acad. Sci.* 908 (2000) 244–254.

Accardi G., C. Caruso, Immune-inflammatory responses in the elderly: an update, *Immun. Ageing* 15 (2018) 11.

[32] N. Feldman, A. Rotter-Maskowitz, E. Okun, Damps as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies, *Ageing Res Rev.* 24 (Pt A) (2015) 29–39.

Bruunsgaard H., K. Andersen-Ranberg, J. Hjelmborg, B.K. Pedersen, et al., Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians, *Am. J. Med.* 115 (4) (2003) 278–283.

L X.i, C. Li, W. Zhang, Y. Wang, et al., Inflammation and aging: signaling

pathways and intervention therapies, *Signal Transduct. Target Ther.* 8 (1) (2023) 239.

ChibayaL., J. Snyder, M. Ruscetti, Senescence and the tumor-immune landscape: implications for cancer immunotherapy, *Semin Cancer Biol.* 86 (Pt 3) (2022) 827–845.

Zhao X., J. Lin, M. Liu, D. Jiang, et al., Targeting fap-positive chondrocytes in osteoarthritis: a novel lipid nanoparticle sirna approach to mitigate cartilage degeneration, *J. Nanobiotechnology* 22 (1) (2024) 659.

Suda M., K.H. Paul, U. Tripathi, T. Minamino, et al., Targeting cell senescence andsenolytics: novel interventions for age-related endocrine dysfunction, *Endocr. Rev.* (2024).

George A.J., M.A. Ritter, Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol. Today* 17 (6) (1996) 267–272.

Arnold C.R., J. Wolf, S. Brunner, D. Herndler-Brandstetter, et al., Gain and loss of Tcell subsets in old age–age-related reshaping of the t cell repertoire, *J. Clin. Immunol.* 31 (2) (2011) 137–146.

Dhahbi J.M., P.L. Mote, G.M. Fahy, S.R. Spindler, Identification of potential caloric restriction mimetics by microarray profiling, *Physiol. Genom.* 23 (3) (2005) 343–350.

Jing H., J. Song, J. Sun, S. Su, et al., *Mettl3* governs thymocyte development and thymic involution by regulating ferroptosis, *Nat. Aging* (2024).

Goronzy J.J., C.M. Weyand, Successful and maladaptive t cell aging, *Immunity* 46(3) (2017) 364–378.

Hale J.S., T.E. Boursalian, G.L. Turk, P.J. Fink, Thymic output in aged mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (22) (2006) 8447–8452.

Goronzy J.J., C.M. Weyand, Mechanisms underlying t cell ageing, *Nat. Rev. Immunol.* 19 (9) (2019) 573–583.

den Braber I., T. Mugwagwa, N. Vrisekoop, L. Westera, et al., Maintenance of peripheral naive t cells is sustained by thymus output in mice but not humans, *Immunity* 36 (2) (2012) 288–297.

Mold J.E., P. R´eu, A. Olin, S. Bernard, et al., Cell generation dynamics underlying naive t-cell homeostasis in adult humans, *PLoS Biol.* 17 (10) (2019) e3000383.

Goronzy J.J., F. Fang, M.M. Cavanagh, Q. Qi, et al., Naive t cell maintenance and function in human aging, *J. Immunol.* 194 (9) (2015) 4073–4080.

Sport`es C., F.T. Hakim, S.A. Memon, H. Zhang, et al., Administration of rhil-7 in humans increases in vivo tcr repertoire diversity by preferential expansion of naive t cell subsets, *J. Exp. Med* 205 (7) (2008) 1701–1714.

Patsoukis N., K. Bardhan, P. Chatterjee, D. Sari, et al., Pd-1 alters t-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation, *Nat. Commun.* 6 (2015) 6692.

S.M. Henson S.M., A. Lanna, N.E. Riddell, O. Franzese, et al., P38 signaling inhibits mtorc1-independent autophagy in senescent human Cd8⁺ t cells, *J. Clin. Invest* 124 (9) (2014) 4004–4016.

A.T. Phan A.T., A.W. Goldrath, C.K. Glass, Metabolic and epigenetic coordination of T cell and macrophage immunity, *Immunity* 46 (5) (2017) 714–729.

Wiley C.D., J. Campisi, The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention, *Nat. Metab.* 3 (10) (2021) 1290–1301.

Wiley C.D., M.C. Velarde, P. Lecot, S. Liu, et al., Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype, *Cell Metab.* 23 (2) (2016) 303–314.

Hu B., R.R. Jadhav, C.E. Gustafson, S.Le Saux, et al., Distinct age-related epigenetic signatures in Cd4 and Cd8 t cells, *Front. Immunol.* 11 (2020) 585168. [55] Y. Qiu, E. Xie, H. Xu, H. Cheng, et al., One-carbon metabolism shapes t cell immunity in cancer, *Trends Endocrinol. Metab.* (2024).

Henrich M.L., N. Romanov, P. Horn, S. Jaeger, et al., Cell-specific proteome analyses of human bone marrow reveal molecular features of age-dependent functional decline, *Nat. Commun.* 9 (1) (2018) 4004.

Rundberg Nilsson A., S. Soneji, S. Adolfsson, D. Bryder, et al., Human and murine hematopoietic stem cell aging is associated with functional impairments and intrinsic megakaryocytic/erythroid bias, *PLoS One* 11 (7) (2016) e0158369.

Adelman E.R., H.T. Huang, A. Roisman, A. Olsson, et al., Aging human hematopoietic stem cells manifest profound epigenetic reprogramming of enhancers that may predispose to leukemia, *Cancer Discov.* 9 (8) (2019) 1080–1101.

Corces M.R., J.D. Buenrostro, B. Wu, P.G. Greenside, et al., Lineage-specific and single-cell chromatin accessibility charts human hematopoiesis and leukemia evolution, *Nat. Genet* 48 (10) (2016) 1193–1203.

Doria G., G. Biozzi, D. Mouton, V. Covelli, Genetic control of immuneresponsiveness, aging and tumor incidence, *Mech. Ageing Dev.* 96 (1-3) (1997)1–13.

Wang Y., X. Cao, C. Yang, J. Fan, et al., Ferroptosis and immunosenescence in colorectal cancer, *Semin Cancer Biol.* (2024).

Siegel R.L., K.D. Miller, N.S. Wagle, A. Jemal, *Cancer statistics, 2023*, *CA Cancer J. Clin.* 73 (1) (2023) 17–48.

Lehallier B., D. Gate, N. Schaum, T. Nanasi, et al., Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan, *Nat. Med.* 25 (12) (2019) 1843–1850.

Wang B., J. Han, J.H. Elisseeff, M. Demaria, The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2024).

Yang C., Z. Wang, L. Li, Z. Zhang, et al., Aged neutrophils form mitochondriaindependent vital nets to promote breast cancer lung metastasis, *J. Immunother. Cancer* 9 (10) (2021).

Salminen A., Feed-forward, regulation between cellular senescence and immunosuppression promotes the aging process and age-related diseases, *Ageing Res. Rev.* 67 (2021) 101280.

Levrero M., J. Zucman-Rossi, Mechanisms of hbv-induced hepatocellular carcinoma, *J. Hepatol.* 64 (1) (2016) S84–s101.

Eggert T., K. Wolter, J. Ji, C. Ma, et al., Distinct functions of senescence-associated immune responses in liver tumor surveillance and tumor progression, *Cancer Cell* 30 (4) (2016) 533–547.

Serrano M., A.W. Lin, M.E. McCurrach, D. Beach, et al., Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of P53 and P16ink4a, *Cell* 88 (5) (1997) 593–602.

Kang T.W., T. Yevsa, N. Woller, L. Hoenicke, et al., Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development, *Nature* 479 (7374) (2011) 547–551.

Xue W., L. Zender, C. Miething, R.A. Dickins, et al., Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas, *Nature* 445 (7128) (2007) 656–660.

Krtolica A. S. Parrinello, S. Lockett, P.Y. Desprez, et al., Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98 (21) (2001) 12072–12077.

Wang L., L. Lankhorst, R. Bernards, Exploiting senescence for the treatment of cancer, *Nat. Rev. Cancer* 22 (6) (2022) 340–355.

Coppé J.P., P.Y. Desprez, A. Krtolica, J. Campisi, The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression, *Annu Rev. Pathol.* 5 (2010) 99–118.

Buhl J.L., F. Selt, T. Hielscher, R. Guiho, et al., The senescence-associated secretory phenotype mediates oncogene-induced senescence in pediatric pilocytic astrocytoma, *Clin. Cancer Res.* 25 (6) (2019) 1851–1866.

Laberge R.M., Y. Sun, A.V. Orjalo, C.K. Patil, et al., Mtor regulates the protumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting Il1a translation, *Nat. Cell Biol.* 17 (8) (2015) 1049–1061.

Prieto L.I., S.I. Graves, D.J. Baker, Insights from in vivo studies of cellular senescence, *Cells* 9 (4) (2020).

Casanova M.-Acebes, E. Dalla, A.M. Leader, J. LeBerichel, et al., Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early nsclc cells, *Nature* 595 (7868) (2021) 578–584.

Li Y., Z. Shen, Z. Chai, Y. Zhan, et al., Targeting Ms4a4a on tumour-associated macrophages restores Cd8+ T-cell-mediated antitumour immunity, *Gut* 72 (12) (2023) 2307–2320.

Zavros Y., J.L. Merchant, The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 19 (7) (2022) 451–467.

Boraschi D., M.T. Aguado, C. Dutel, J. Goronzy, et al., The gracefully aging immune system, *Sci. Transl. Med.* 5 (185) (2013), 185ps8.

Leins H., M. Mulaw, K. Eiwien, V. Sakk, et al., Aged murine hematopoietic stem cells drive aging-associated immune remodeling, *Blood* 132 (6) (2018) 565–576.

Ross J.B., L.M. Myers, J.J. Noh, M.M. Collins, et al., Depleting myeloid-biased haematopoietic stem cells rejuvenates aged immunity, *Nature* (2024).

Cavanagh M.M., C.M. Weyand, J.J. Goronzy, Chronic inflammation and aging: DNA damage tips the balance, *Curr. Opin. Immunol.* 24 (4) (2012) 488–493.

Panda A., F. Qian, S. Mohanty, D. van Duin, et al., Age-associated decrease in Tlr function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response, *J. Immunol.* 184 (5) (2010) 2518–2527.

Dinarello C.A., Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process, *Am. J. Clin. Nutr.* 83 (2) (2006) 447s–455s.

Sidler C., R. Woycicki, Y. Ilnytsky, G. Metz, et al., Immunosenescence is associated with altered gene expression and epigenetic regulation in primary and secondary immune organs, *Front. Genet.* 4 (2013) 211.

Sen P., P.P. Shah, R. Nativio, S.L. Berger, Epigenetic mechanisms of longevity and aging, *Cell* 166 (4) (2016) 822–839.

Liu P., F. Li, J. Lin, T. Fukumoto, et al., M6a-independent genome-wide mettl3 and mettl14 redistribution drives the senescence-associated secretory phenotype, *Nat. Cell Biol.* 23 (4) (2021) 355–365.

Li G., M. Yu, W.W. Lee, M. Tsang, et al., Decline in mir-181a expression with age impairs t cell receptor sensitivity by increasing dusp6 activity, *Nat. Med.* 18 (10) (2012) 1518–1524.

Li Q.J., J. Chau, P.J. Ebert, G. Sylvester, et al., Mir-181a is an intrinsic modulator of t cell sensitivity and selection, *Cell* 129 (1) (2007) 147–161.

Park S., S. Kang, K.H. Min, K. Woo Hwang, et al., Age-associated changes in microrna expression in bone marrow derived dendritic cells, *Immunol. Invest* 42. (3) (2013) 179–190.

McDevitt MA. Aging and the blood. In: Fillit HM, Rockwood K, Young J, eds. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:chap 24.

Tummala MK, Taub DD, Ershler WB. Clinical immunology: immune senescence and the acquired immunodeficiency of aging. In: Fillit HM, Rockwood K, Young J, eds. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:chap 93.

Walston JD. Common clinical sequelae of aging. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 22.